

سید الرحمن رحمن

1



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین
دانشکده بهداشت

تعیین اثر مکمل یاری گیاه خرنوب بر فراسنج های اسپرم، فاکتورهای التهابی، شاخصهای استرس اکسیداتیو و میزان هورمونهای جنسی در مردان نابارور ایدیوپاتیک: کار آزمایی بالینی دو سوکور تصادفی

استاد راهنما:

دکتر حسین خادم حقیقیان

اساتید مشاور:

دکتر مریم جوادی، دکتر علی اکبر کرمی

نگارش:

سیده الهام مهدیانی

مقدمه



❖ ناباروری:

عدم رخداد بارداری در یک زوج، پس از یک سال نزدیکی بدون استفاده از روشهای پیشگیری از بارداری^(۱)

طبق نظریه سازمان جهانی بهداشت:

- تولید مثل جهت بقا از الویتهای اصلی
- بیش از ۸۰ میلیون نفر دارای مشکلات مربوط به ناباروری^(۲)

- ۴۰ درصد موارد مربوط به مردان و ۲۰ درصد هم مردان و هم زنان^(۱)

❖ در ایران : یک چهارم زوجهای ایرانی تجربه ناباروری اولیه را دارند^(۳)

هزینه درمانی ناباروری بالا بوده و سازمان های بیمه گر هیچ تعهدی ندارد.^(۴)

➤ دلایل ناباروری مردان: (۵-۶)

- ✓ اختلالات کروموزومی
- ✓ اختلالات هورمونی
- ✓ ناهنجاریهای بیضه و ترومای بیضه
- ✓ داروها و تشعشعات رادیواکتیو
- ✓ * در سالهای اخیر: تولید بیش از حد گونهای واکنش پذیر اکسیژن، اسپرمهای غیر طبیعی و به دنبال آن استرس اکسیداتیو^(۱)

➤ روشهای درمان ناباروری^(۷)

- جراحی ها
- استفاده از داروها برای تولید و تحرک اسپرم
- باروری مصنوعی

➤ رادیکال آزاد در مایع سیمینال مردان از سلولهای سفید و اسپرمهای نابالغ و غیر طبیعی تولید می شود.(۸)

➤ گونه های فعال اکسیژن روی حرکت اسپرم و مرفولوژی اسپرم موثر است.

➤ آنتی اکسیدانها نقش دفاع سلولها علیه رایکالهای آزاد ← کاهش آنتی اکسیدانها
= کاهش کیفیت اسپرم ها(۹)

➤ درمانهای خوراکی (ال-کارنیتین ، آرژنین، روی، سلنیوم، ویتامین B12، C، E و کوآنزیم Q10 باعث بهبود تعداد و تحرک اسپرم شده است.(۱۰)

➤ بسیاری از گیاهان آنتی اکسیدان طبیعی یک از گیاهان حاوی آنتی اکسیدان گیاه خرنوب است.(۱۱)

- توکوفرول ، استرول های گیاهی و آنتی اکسیدان های فراوان (۱۲)
- منبع غنی از آهن، کلسیم، سدیم، پتاسیم، فسفر و گوگرد و همچنین ویتامینهای E، D، C، نیاسین، اسید فولیک و ۶ B است.
- ۱۱ ترکیب فنولی
- دارای ۱۷ اسیدهای چرب، عمدتاً از چهار اسیدچرب شامل: اولئیک، لینولئیک، پالمیتیک و اسید استئاریک است. (۱۳)
- تاثیر دانه این گیاه بر اسپرماتوژنز در انسان گزارش نشده است.
- مطالعات انسانی در این زمینه در دنیا صورت نگرفته است یا اگر صورت گرفته است نادر است که در اینترنت نشر پیدا نکرده است و آزمایش بر روی نژاد ایرانی انجام نگرفته است.

گیاه خرنوب:



اهداف مطالعه:



هدف اصلی:

► تعیین اثر مکمل یاری گیاه خرنوب بر فراسنج های اسپرم، فاکتورهای التهابی، شاخصهای استرس اکسیداتیو و میزان هورمونهای جنسی در مردان نابارور ایدیوپاتیک: کارآزمایی بالینی دو سوکور تصادفی

اهداف فرعی:

- ❖ تعیین و مقایسه تاثیر مکمل یاری عصاره خرنوب و دارونمادر ابتدا و انتهای مطالعه بر:
 - حجم انزال
 - تعداد کل اسپرم در مایع سیمن
 - غلظت اسپرم در مایع سیمن
 - درصد اسپرم های متحرک در مایع سیمن
 - میزان اسپرم با مورفولوژی طبیعی در مایع سیمن
 - تعداد اسپرم های زنده در مایع سیمن
 - بر میزان پروتئین واکنشگر C در پلاسما
 - بر میزان فاکتور نکروز دهنده تومور TNF α در پلاسما
 - آنتی اکسیدانی تام (TAC) و غلظت مالون دی آلدئید پلاسما (MDA)
 - هورمونهای جنسی (FSH, LH, تستسترون و پرولاکتین)

روشنی کار



➤ در ابتدا، دو نمونه سیمن به فاصله چهار هفته گرفته شد.

➤ میزان تحرک اسپرم با استفاده از آنالیز کامپیوتری مایع منی برآورد گردید.

➤ غلظت اسپرم در هر میلی لیتر مایع منی، زنده بودن و بررسی مورفولوژی اسپرم ها با آزمایش های میکروسکوپی انجام شد.

➤ معاینه کامل توسط متخصص بالینی و بررسی های پاراکلینیکی در صورتی که تحرک کلی اسپرم کمتر از ۵۰ درصد و حرکت سریع و پیشرونده در مسیر مستقیم اسپرم کمتر از ۲۵ بود، تشخیص آستنواسپرمی آیدیوپاتیک داده شده

➤ سپس افراد دارای معیارهای ورود به پژوهش وارد مطالعه می شوند.

➤ در ابتدای پژوهش مصاحبه و فرم جمع آوری اطلاعات در مورد ویژگی های عمومی آنها تکمیل گردید.

➤ در شروع پژوهش، ۱۰ سی سی خون به منظور اندازه گیری ظرفیت تام آنتی اکسیدانی، مالون دی آلدهید، فاکتورهای التهابی و هورمونهای جنسی پلازما از بیماران گرفته شد.

➤ سپس بیماران مذکور با استفاده از روش تقسیم تصادفی، در گروه دریافت کننده خرنوب یا گروه دریافت کننده دارونما قرار گرفت.

معیارهای ورود

- ▶ تمایل به همکاری
- ▶ مردان نابارور ۲۰-۴۵ ساله
- ▶ ابتلا به آستنو تراتوسپرمی با منشأ نامشخص (ایدیوپاتیک) بر اساس معیارهای WHO
- ▶ طبیعی بودن مقادیر گنادوتروپین ها، تستوسترون و پرولاکتین سرم
- ▶ الیگواسپرمی با شمارش اسپرم بین ۲۰-۵ میلیون در میلی لیتر و استنواسپرمی با تحرک کمتر از ۵۰٪ با علت ناشناخته.

- وجود علتی شناخته شده برای ناباروری (مثل اختلالات هورمونی، انسداد مجرای اپیدیدیم، اپیدیدیمواریکت و.....)،
- مصرف مواد مخدر، مصرف الکل،
- دیابت، بیماری کلیوی (کراتینین بیش از دو برابر)، بیماری کبدی مزمن (ترانس آمیناز بیش از دو برابر طبیعی)،
- بیماریهای عفونی که با تب و لکوسیتوز مشخص می شود،
- اختلالات کروموزومی، بیماریهای تضعیف کننده اسپرم ها و سیستم جنسی مثل واریکوسل و..
- مصرف داروهایی که سبب تحریک سیستم جنسی یا اختلال در هورمون های جنسی می شود،
- شغل بیمار به نوعی سبب اختلال در سیستم جنسی باشد،
- تغییر در رژیم غذایی حین مطالعه
- ابتلا به عفونت دستگاه تناسلی
- ابتلا به ناهنجاری های آناتومیک در دستگاه تناسلی نظیر واریکوسل، کریپتورکیدیسم و ...
- ابتلا به بیماری های سیستمیک و زمینه ای و یا درمان های دارویی در سه ماه گذشته
- سابقه اعمال جراحی روی بیضه و وازودفران
- بیماران کاندید ICSI به علت اختلال شدید اسپرموگرام و حضور سایر عوامل ناباروری
- تماس با سموم دفع آفات، فلزات سنگین و حلال ها
- مصرف مکمل های آنتی اکسیدانی در سه ماه گذشته
- داشتن فعالیت بدنی شدید - داشتن BMI بالاتر از ۳۰

- به دلیل اینکه فرآیند اسپرمتوژنز ۷۵ روز به طول می انجامد، مدت مداخله ۱۲ هفته بود.
- گروه درمان روزانه ۱/۵ گرم خرنوب (به صورت کپسول) دریافت کردند. روزانه سه کپسول به همراه وعده های اصلی
- و گروه دارونما کپسول پلاسبو حاوی لاکتوز که از نظر ظاهری، مشابه کپسول خرنوب داده شد.
- انتخاب دوز تجویزی در مطالعه حاضر نیز بر اساس مطالعه پایلوتی بود که توسط محققان طرح صورت گرفته بود.
- مکمل خرنوب از تبریز خریداری و پس از تایید توسط کارشناس گیاه پزشکی دانشگاه تبریز، در دانشکده داروسازی تبریز پس از پودر شدن، داخل کپسول ریخته شد.
- قبل از شروع پژوهش، مجموعه ی قوطی های حاوی کپسول ها، توسط فردی غیر از پژوهشگران به صورت A1 و A2 کدگذاری شد تا مسأله عدم اطلاع بیمار، پزشک و پژوهشگران از نوع کپسول های دریافتی مراعات گردد.
- قوطی های حاوی کپسول در شروع پژوهش و پایان هفته ی ششم، به تعداد کافی به بیماران داده شد.

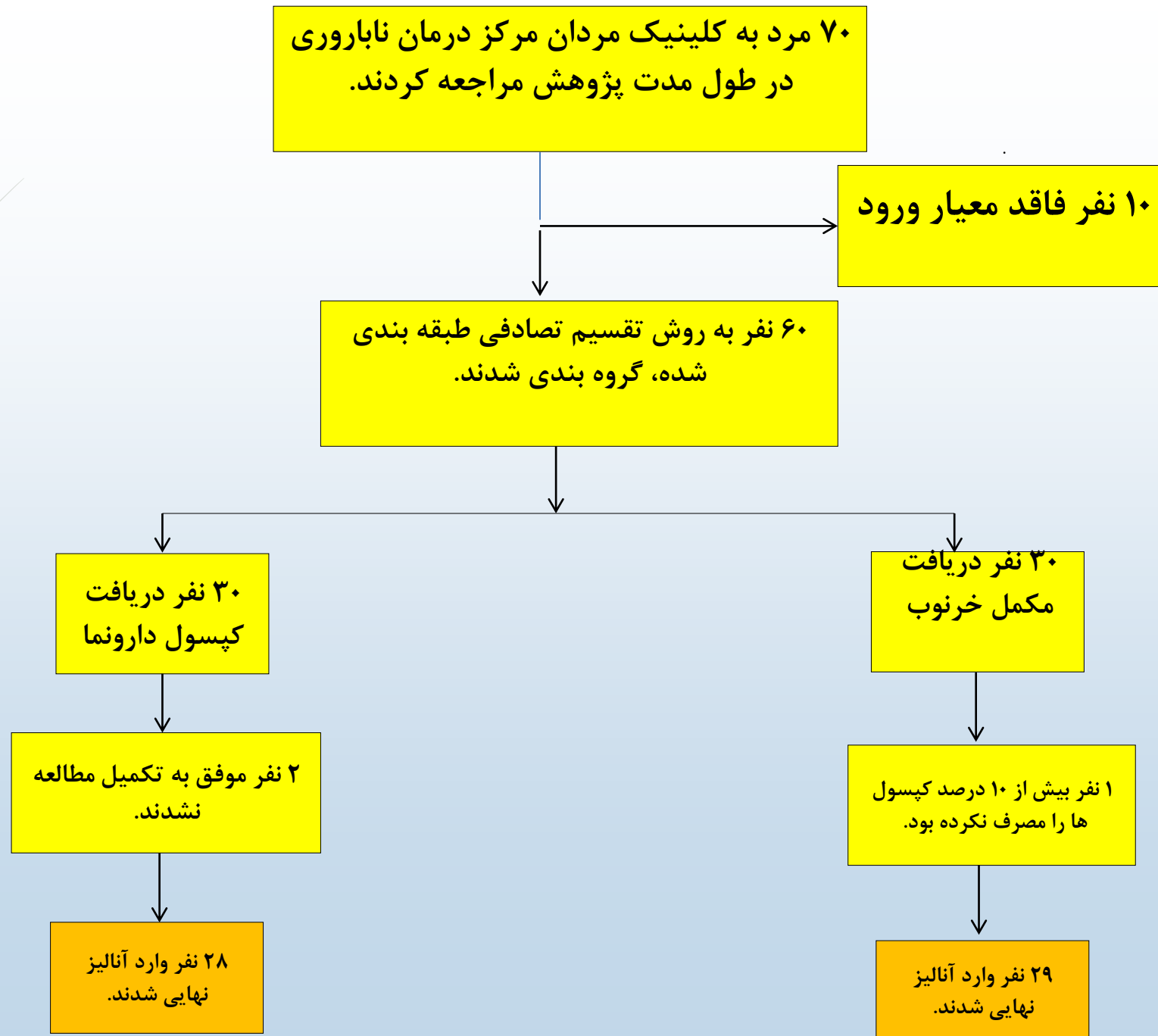
➤ در پایان هفته ی ششم، هفته ی دوازدهم مجددا وزن بیماران اندازه گیری و نمایه توده بدنی آن ها محاسبه شد و همچنین از بیماران نمونه ی سیمن و سرم، گرفته شد.

➤ میزان فعالیت بدنی افراد در ابتدا و در پایان هفته ی دوازدهم، با تکمیل پرسشنامه ی استاندارد توسط سازمان جهانی بهداشت مورد استفاده قرار گرفته از طریق مصاحبه با افراد اندازه گیری شد و پیگیری تلفنی صورت میگرفت.

➤ به بیماران توصیه شده بود تا دریافت رژیم خود را تغییر ندهند.

➤ پیگیری بیماران به منظور کنترل مصرف کپسول ها و جلوگیری از ریزش نمونه ها هر ۱۵ روز یک بار به صورت تلفنی انجام گردید و نیز با شمارش کپسول های باقی مانده، بیمارانی که بیش از ۱۰ درصد کپسول های خود را مصرف نکرده بودند در پایان پژوهش از روند بررسی حذف شدند.

➤ فاکتوهای استرس اکسیداتیو ، التهابی و هورمونهای جنسی با استفاده از کیت اندازه گیری شد.



□ کلیه داده ها به صورت میانگین (\pm انحراف معیار) و فراوانی (درصد) به ترتیب برای متغیرهای کمی و کیفی نشان داده شد.

□ تجزیه و تحلیل آماری داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS: 16

□ نرمال بودن توزیع داده ها با استفاده از آزمون *Kolmogorov-Smirnov* ارزیابی شد.

□ جهت مقایسه میانگین متغیرهای کمی در هر گروه از آزمون *Paired t test*

□ برای مقایسه میانگین آنها بین دو گروه از آزمون *Independent sample t test*

□ در این پژوهش مقدار *P-value* کمتر از 0/05 از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد

این پژوهش، پس از تأیید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی قزوین با کد اخلاق IR.QUMS.REC.1395.42 اجرا شد .

در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران با شماره IRCT2016072519669N2 ثبت شد



یافته ها

ویژگی های عمومی مردان آستنواسپرم شرکت کننده به تفکیک دو گروه دریافت کنندهی خرنوب و گروه دریافت کنندهی دارونما پیش از مداخله

متغیرها	خرنوب (N=29)	دارونما (N=28)	*P-value
سن (سال)	31/08 ± 4/11	30 ± 2/96	0/497
مدت زمان ناباروری (سال)	3/84 ± 1/20	3/71 ± 0/99	0/4
میزان تحصیلات [تعداد / (درصد)] زیردیپلم دیپلم دانشگاهی	11 (37/93) 12 (41/37) 6 (79/31)	8 (28/57) 12 (46/42) 7 (25)	0/731
سیگارکشیدن [تعداد / (درصد)] بله خیر	10 (34/48) 19 (65/51)	9 (32/14) 19 (67/85)	9/0

*بر اساس آزمون آماری Independent samples t test

میانگین و انحراف معیار شاخص های تن سنجی در دو گروه دریافت کننده ی خرنوب و گروه دریافت کننده ی دارونما در ابتدا و انتهای پژوهش و مقایسه بین گروه ها

متغیر	خرنوب ۲۹ نفر	دارونما ۲۸ نفر	P*
وزن (کیلوگرم)	ابتدای مطالعه	۸۶.۳۴±۹.۳۴	۰/۴۹۶
	انتهای مطالعه	۸۶.۷۴±۱۰.۴۶	۰/۸۵۴
نمایه توده بدنی (کیلوگرم/متر مربع)	ابتدای مطالعه	۲۷.۴۷±۲.۸۳	۰/۲۷۶
	انتهای مطالعه	۲۷/۶۰±۳/۱۷	۰/۲۳۵
فعالیت فیزیکی (met-h/week)	ابتدای مطالعه	۳۱/۱۴±۹/۵۶	۰/۷۰۱
	انتهای مطالعه	۳۱/۱۷±۹/۷۴	۰/۱۲۱

میانگین و انحراف معیار فراسنج های اسپرم در دو گروه دریافت کننده ی خرنوب و گروه دریافت کننده ی دارونما قبل و پس از پژوهش

23

متغیر	خرنوب ۲۹ نفر	دارونما ۲۸ نفر	P ₁
حجم انزال (mL)	ابتدای مطالعه	۳/۵۱±۰/۲۷	۰/۸۵۷
	انتهای مطالعه	۳/۵۰±۰/۴۷	۰/۸۶۱
	P2	۰/۹۸۱	۰/۹۸۷
تعداد کل اسپرم (×10 ⁶)	ابتدای مطالعه	۷۶/۱۴±۴/۵۹	۰/۴۱۱
	انتهای مطالعه	۸۸/۶۵±۹/۴۷	۰/۰۰۲
	P2	۰/۰۰۲	۰/۲۶۱
غلظت اسپرم (×10 ⁶ /mL)	ابتدای مطالعه	۲۲/۱۲±۱/۹	۰/۷۰۱
	انتهای مطالعه	۲۵/۸۲±۴/۸	<۰/۰۰۱
	P2	<۰/۰۰۱	۰/۱۰۱
اسپرم های متحرک با درجه a (%)	ابتدای مطالعه	۳/۱±۱/۰۷	۰/۸۲۷
	انتهای مطالعه	۶/۴۲±۳/۴۵	<۰/۰۰۱
	P2	<۰/۰۰۱	۰/۲۰۱
اسپرم های متحرک با درجه b (%)	ابتدای مطالعه	۲۴/۱۶±۲/۳۷	۰/۴۵۱
	انتهای مطالعه	۲۶/۳۹±۳/۷۲	۰/۰۹
	P2	۰/۰۰۷	۰/۳۳۶
اسپرم های متحرک با درجه c (%)	ابتدای مطالعه	۶/۵۹±۲/۷	۰/۲۱۶
	انتهای مطالعه	۷/۰۲±۳/۱	۰/۱۶
	P2	۰/۱۰۶	۰/۷۱۱

P1: مقایسه میانگین فراسنج های اسپرم بین دو گروه دریافت کننده مکمل خرنوب و دارونما (آزمون آماری Independent samples t-test).
P2: مقایسه میانگین فراسنج های اسپرم در هر گروه در ابتدا و انتهای مطالعه (آزمون آماری Paired samples t-test).

میانگین و انحراف معیار فراسنج های اسپرم در دو گروه دریافت کننده ی خرنوب و گروه دریافت کننده ی دارونما قبل و پس از پژوهش

24

متغیر	خرنوب ۲۹ نفر	دارونما ۲۸ نفر	P ₁
اسپرم های متحرک با درجه d (%)	ابتدای مطالعه	۶۳/۴۶±۳/۳۳	۰,۱۶۱
	انتهای مطالعه	۵۸/۰۳±۴/۳۱	0.005
	P2	۰/۰۱	۰/۲۵۳
اسپرم های متحرک با درجه a+b (%)	ابتدای مطالعه	۲۷/۲۶±۲/۶۲	0.781
	انتهای مطالعه	۳۲/۸۱±۴/۴	<0/001
	P2	<۰/۰۰۱	0.104
اسپرم های متحرک با درجه a+b+c (%)	ابتدای مطالعه	۳۴/۲۱±۳/۳۱	0.171
	انتهای مطالعه	۳۹/۶۱±۴/۳۳	0.004
	P2	0/042	۰/۶۹۴
اسپرم های مورفولوژی طبیعی با	ابتدای مطالعه	۱۵,۲۳±۳,۴۷	0.214
	انتهای مطالعه	۱۵/۰۴±۳,۴۷	0.2
	P2	۰/۹۰۱	۰/۲۰۳
اسپرم های زنده (%)	ابتدای مطالعه	۷۰/۲۳±۳/۵۸	0.811
	انتهای مطالعه	۶۹/۳۵±۳/۵۸	0.323
	P2	۰,۱۴۸	۰,۲۰۷

میانگین و انحراف معیار متغیرهای استرس اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی پلاسما در دو گروه دریافت کنندهی خرنوب و گروه دریافت کنندهی دارونما قبل و پس از پژوهش

متغیر	خرنوب ۲۹ نفر	دارونما ۲۸ نفر	P ₁
ظرفیت آنتی اکسیدانی تام پلاسما (mM)	ابتدای مطالعه	۱/۲۸±۰/۰۷	۰/۸۷۴
	انتهای مطالعه	۲/۰۲±۰/۰۵	<۰/۰۰۱
	P2	<۰/۰۰۱ ↑	۰/۷۰۱
مالون دی آلدئید پلاسما (μM)	ابتدای مطالعه	۰/۹۹±۰/۰۹	۰/۰۶۹
	انتهای مطالعه	۰/۷۶±۰/۰۹	۰/۰۰۲
	P2	۰/۰۰۲ ↓	۰/۱۹۸
CRP	ابتدای مطالعه	۷/۱۵±۲/۲۱	۰/۰۶۱
	انتهای مطالعه	۵/۳۲±۱/۶۴	۰/۰۴۲
	P2	۰/۰۰۱ ↓	۰/۵۴۶
TNF α	ابتدای مطالعه	۱۲/۱۵±۲/۰۶	۰/۰۷۱
	انتهای مطالعه	۱۰/۷۸±۱/۵	۰/۰۳۲
	P2	۰/۰۰۲ ↓	۰/۵۱۱

میانگین و انحراف معیار هورمونهای جنسی در دو گروه دریافت کنندهی خرنوب و گروه دریافت کنندهی دارونما قبل و پس از پژوهش

متغیر	خرنوب ۲۹ نفر	دارونما ۲۸ نفر	P ₁
تستسترون	ابتدای مطالعه	14/23±2/7	0/490
	انتهای مطالعه	16/22±3/06	0/19
	P2	0/078	0/163
FSH	ابتدای مطالعه	5/41±1/96	0/565
	انتهای مطالعه	4/63±2/25	0/228
	P2	0/232	0/244
LH	ابتدای مطالعه	6/05±1/94	0/851
	انتهای مطالعه	5/65±1/8	0/301
	P2	0/239	0/507
پرولاکتین	ابتدای مطالعه	356/76±30/11	0/34
	انتهای مطالعه	351/03±30/27	0/12
	P2	0/063	0/32

بحث



➤ در طی دهه گذشته ، شناخت عملکرد تولید مثل مردان و اهمیت عوامل مردانه در ناباروری ، پیشرفت قابل توجهی پیدا کرده است. بسیاری از مردان نابارور، دچار اختلالات قابل اصلاح ،توسط درمان دارویی هستند که در صورت تشخیص و درمان دارویی صحیح برطرف می شوند و به این وسیله امکان لقاح طبیعی فراهم می شود.

➤ اختلالات اسپرم می تواند به صورت های مختلف نظیر آزواسپرمی (مایع سیمن فاقد اسپرم)، الیگواسپرمی (غلظت کم اسپرم)، آستنواسپرمی (تحرک کم اسپرم)، تراتواسپرمی (کاهش اسپرم های دارای مورفولوژی طبیعی) و یا ترکیبی از حالت های فوق باشد (۱۴).

➤ چندین دهه است که گونه های واکنشی اکسیژن Reactive Oxygen Species [ROS]، به عنوان عامل مخرب و آسیب رسان به سلول ها و بافت ها شناخته شده است (۱۵) . مطالعات بسیاری نشان داده اند که ROS با ناباروری ارتباط دارد (۱۶).

بحث مربوط به فراسنجهای اسپرم:

29

- در مطالعه ما تعداد اسپرم ها، غلظت اسپرم ها، درصد کل اسپرم های متحرک شامل حرکت پیشروندهی اسپرم، درصد اسپرم های متحرک با درجهی a و درجهی b در گروه دریافت کنندهی خرنوب در مقایسه با گروه دارونما، به طور معنی داری افزایش یافت.
- همسو با مطالعه Eskenazi بود که دریافت بالای آنتی اکسیدانها با کیفیت بهتر مایع سیمن مرتبط بوده است (۱۷)
- در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۳ توسط Keskes-Ammar L انجام شد، تجویز ویتامین E در منجر به کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، افزایش قدرت تحرک اسپرم ها و افزایش دراحتمال بارداری گردید.
- افزایش در قدرت تحرک اسپرم ها در نتیجه مصرف هم زمان ویتامین E و سلنیوم در مردان نابارور در مطالعه دیگری گزارش شده است. (۱۸)
- اما در مطالعه Greco E در سال ۲۰۰۵ درمان با دو آنتی اکسیدان ویتامین C و ویتامین E تفاوت معنا داری در قبل و بعد از درمان دیده نشد، اما اطلاعات مطالعه نشان میدهد که تجویز آنتی اکسیدان میتواند از آسیبهای وارد بر DNA اسپرم در طی مدت زمان کوتاه موثر باشد (۱۹).

بحث مربوط به استرس اکسیداتیو

20

- در مطالعه ما در گروه دریافت کننده‌ی خرنوب، پس از انجام مداخله میانگین ظرفیت آنتی اکسیدانی تام پلاسما، در مقایسه با گروه دارونما، افزایش معنی داری و میانگین غلظت مالون دی آلدئید پلاسما کاهش معنی داری یافت.
- محققان درصدد برآمدند که با استفاده از آنتی اکسیدانها بتوانند از کاهش تحرک، افزایش مرگ و میر و آسیب DNA توسط شرایط استرس اکسیداتیو در افراد نابارور جلوگیری کنند .
- در مطالعه ای که توسط Verma ← α-توکوفرول ← برطرف کننده کاهش تحرک ، کاهش بقا و افزایش مالون دی آلدئید [MDA] محصول نهایی پراکسیداسیون لیپید را در اسپرمهای طبیعی. (۲۰)
- در مطالعه Yenilmez در سال ۲۰۰۵ ← α- توکوفرول در نمونه های نرمال اسپرم ← منجر به کاهش MDA. (۲۱)
- مطالعات نشان داده اند که دانه خرنوب دارای ترکیباتی مانند توکوفرول، استرول های گیاهی و آنتی اکسیدانی های فراوان است و می تواند با اثرات مخرب رادیکال های آزاد تولید شده مقابله نموده و استرس اکسیداتیو درون سلولی را به حداقل برساند (۲۲).
- در مطالعه Gohar ← دانه این گیاه منبعی غنی از آنتی اکسیدان های طبیعی است ← مانع اکسیداسیون اسیدهای چرب غیراشباع شده و ← میزان کلسترول، HDL-C و تری گلیسیرید پلاسما را تغییر می دهند (۲۳)

- نتایج این مطالعه نشان داد که مکمل خرنوب باعث کاهش فاکتورهای التهابی CRP و TNF-α بعد از دوازده هفته گردید.
- التهاب باعث کاهش قدرت دفاع آنتی اکسیدانی بدن میگردد (۲۴). برای تقویت این سد دفاعی در برابر اکسیدان ها باید رژیم غذایی حاوی آنتی اکسیدان باشد. در مطالعات مختلف گزارش شده که دریافت آنتی اکسیدان به صورت مکمل باعث کاهش فاکتورهای التهابی میگردد (۲۵).
- مطالعه ای که توسط Block ← مصرف مکمل ویتامین C ← کاهش معنی دار سطح CRP (۲۶).
- کاهش سطح آنتی اکسیدان ها در پلاسما، فرد را در معرض استرس های اکسیداتیو قرار می دهد و باعث آسیب به غشای اسپرم ها شده و تحرک اسپرم را کاهش دهد (۱۸).
- در مطالعاتی که روی موش های مبتلا به استرس اکسیداتیو القا شده ← تجویز آنتی اکسیدان ها مثل ویتامین E، سلنیوم و بتاکاروتن رزوراترول ← کاهش MDA و TNF-α (۲۷-۲۸).
- خرنوب به دلیل داشتن پلی فنول ها به عنوان آنتی اکسیدانهای قوی، میتواند به عنوان یک مکمل درمانی محتمل در پیشگیری و درمان التهاب مزمن باشد.
- با توجه به پاتوژنز احتمالی بیماری ناباروری ایدیوپاتیک و تأثیر استرس اکسیداتیو و التهاب در ایجاد این بیماری (۲۹) و همچنین با در نظر گرفتن نقش ترکیباتی همچون پلی فنول ها با خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی، این فرضیه میتواند شکل بگیرد که خرنوب از طریق مکمل یاری می تواند با اثر بر کاهش فاکتورهای التهابی باعث بهبود این بیماری گردد.

- در مطالعه حاضر مصرف مکمل خرنوب باعث افزایش در هورمون تستسترون گردید ولی این افزایش معنی دار نبود. همچنین تغییر در سایر هورمونهای جنسی در این مطالعه معنی دار نبود.
- در تنها مطالعه ای که بر روی موشها انجام شده و به بررسی تاثیر دریافت خرنوب بر هورمونهای جنسی پرداخته اند، مصرف عصاره دانه خرنوب در موشهای نر باعث افزایش قابل توجهی در غلظت تستوسترون، هورمون دی هیدروتستوسترون و کاهش سطح LH شده است (۳۰).
- به نظر میرسد که افزایش سطوح تستوسترون توسط خرنوب به علت اثر مستقیم آن بر سلولهای لایدیگ و در بیوسنتز تستوسترون باشد (۳۱)
- همچنین، خرنوب حاوی اسید آراشیدونیک میباشد (۳۲). به نظر می رسد که اسید آراشیدونیک نقش عمده ای در استروئیدوژنز بیضه ایفا می کند. مطالعات نشان می دهد که این اسید آلی و متابولیتهای آن می توانند تولید آدنوزین منوفسفات حلقوی را افزایش داده و در نتیجه باعث تحریک تولید تستوسترون گردند (۳۰).
- ترکیب دیگر موجود در دانه خرنوب آسپارتیک اسید میباشد که می تواند به عنوان یک پیامبر دوم در سلولهای لایدیگ از طریق افزایش سنتز آدنوزین منوفسفات حلقوی ، باعث افزایش تولید تستوسترون گردد (۳۳)

نتیجہ گیری



➤ دریافت روزانه ۱۵۰۰ میلی گرم خرنوب :

➤ افزایش تعداد اسپرم ها، غلظت اسپرم ها، درصد اسپرمهای متحرک و درصد اسپرمهای متحرک رو جلو

➤ افزایش میانگین ظرفیت آنتی اکسیدانی تام پلاسما و کاهش میانگین غلظت مالون دی آلدئید پلاسما

➤ کاهش فاکتورهای التهابی TNF آلفا و CRP

➤ با توجه به نتایج و شواهد موجود و در نظر گرفتن مصرف آسان خرنوب شاید بتوان از این دارو برای درمان ناباروری غیرقابل توجیه و بدون علت مردان یا قبل از به کار گرفتن روش های کمک باروری مثل IUI, IVF استفاده نمود .

➤ از آنجا که افزایش گونه های فعال اکسیژن در اختلالات اسپرم مشاهده شده است، مصرف خوراکی مواد غذایی با ظرفیت آنتی اکسیدانی مانند خرنوب ، به صورت بالقوه می تواند یکی از راههای مقابله با آسیبهای اکسیداتیو اسپرم در این گروه از مردان نابارور باشد.

محدودیت ها و پیشنهادات

- این مطالعه اولین مطالعه انجام گرفته در مورد تجویز خرنوب در مردان نابارور آیدیوپاتیک بود و نتایج به لحاظ آماری گزارش و مورد بحث قرار گرفت. بدیهی است که برای مشخص کردن ارتباط بالینی داده ها، مطالعات بیشتری با حجم نمونه و طول مدت زمان مکمل یاری بیشتری نیاز است.
- علاوه بر این، محدودیت های ناشی از کم بودن بودجه، قادر به اندازه گیری رادیکال های آزاد و آنتی اکسیدان های آندوژن شبیه گلوتاتیون و سلنیم در افراد شرکت کننده نبودیم.

پیشنهادهات

- انجام مطالعه ای با تعداد نمونه بیشتر و دوزهای متفاوت و تعیین اثربخشی ماکزیمم دوزها

تقدیم به پدرم
همچون کوهی استوار و حامی من در طول تمام زندگی

تقدیم به مادرم
سنگ صبوری که الفبای زندگی به من آموخت

تقدیم به همسرم
که در سایه همیاری و همدلی او به این منظور نائل شدم.

تقدیم به دلبندم
امید بخش جانم که آسایش او آرامش من است.

تقدیم به اساتید عزیزم
آنان که آموختند مرا تا بیاموزم .

بسیار سپاسگذارم از استاد گرامیم جناب آقای دکتر خادم حقیقیان به دلیل یاریها و راهنماییهای بی چشمداشت ایشان که بسیاری از سختیها را برایم آسانتر نمودند، از سرکار خانم دکتر جوادی و جناب آقای دکتر کرمی به دلیل حمایتشان جهت اتمام رساندن پایان نامه سپاسگذارم.

و تشکر ویژه از تمام داوران، ناظران و عزیزانی که حضورشان امید بخش من بودند.

ممنون از توجه شما



International Journal of Endocrinology

Impact Factor 2.376

[About this Journal](#)[Submit a Manuscript](#)[Table of Contents](#)

Journal Menu

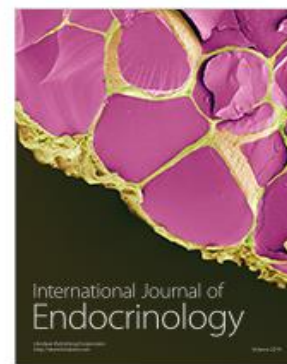
- [About this Journal](#)
- [Abstracting and Indexing](#)
- [Aims and Scope](#)
- [Annual Issues](#)
- [Article Processing Charges](#)
- [Articles in Press](#)
- [Author Guidelines](#)
- [Bibliographic Information](#)
- [Citations to this Journal](#)
- [Contact Information](#)
- [Editorial Board](#)
- [Editorial Workflow](#)
- [Free eTOC Alerts](#)
- [Publication Ethics](#)

About this Journal

International Journal of Endocrinology is a peer-reviewed, [Open Access](#) journal that publishes original research articles, review articles, and clinical studies in all areas of endocrinology.

The most recent Impact Factor for International Journal of Endocrinology is 2.376 according to the 2015 Journal Citation Reports released by Thomson Reuters in 2016.

International Journal of Endocrinology currently has an acceptance rate of 34%. The average time between submission and final decision is 62 days and the average time between acceptance and publication is 44 days.



منابع

- 1. Rowe PJ, Comhaire FH. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male: Cambridge University Press; 2000.
- 2. Vayena E, Rowe PJ, Griffin PD. Current practices and controversies in assisted reproduction. Geneva: World Health Organization. 2002:15-21.
- 3. Vahidi S, Ardalan A, Mohammad K. Prevalence of primary infertility in the Islamic Republic of Iran in 2004-2005. Asia-Pacific Journal of Public Health. 2009;21(3):287-93.
- 4. Hamilton BH, McManus B. The effects of insurance mandates on choices and outcomes in infertility treatment markets. Health economics. 2012;21(8):994-1016.
- ٥. Brugh VM, Matschke HM, Lipshultz LI. Male factor infertility. Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2003;32(3):689-707.
- 6. Brugh VM, Lipshultz LI. Male factor infertility: evaluation and management. Medical Clinics of North America. 2004;88(2):367-85.
- ٧. Kumar R, Gautam G, Gupta NP. Drug therapy for idiopathic male infertility: rationale versus evidence. The Journal of urology. 2006;176(4):1307-12.
- ٨. Agarwal A, Saleh RA. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. Urologic Clinics of North America. 2002;29(4):817-27.
- ٩. O'Flaherty C, de Lamirande E, Gagnon C. Positive role of reactive oxygen species in mammalian sperm capacitation: triggering and modulation of phosphorylation events. Free Radical Biology and Medicine. 2006;41(4):528-40.
- ١٠. Steven S. Male infertility: Nutritional and Environmental Consideration. Altern Med Rev. 2000;5(1):28-38.
- ١١. Custodio L, Fernandes E, Escapa A, López-Avilés S, Fajardo A, Aligue R, et al. Antiproliferative and apoptotic activities of extracts from carob tree (*Ceratonia siliqua* L.) in MDA-MB-231 human breast cancer cells. Planta Medica. 2008;74(09):PA48.

- 1٢. Mohamed DA, Hamed IM, Al-Okbi SY. *Ceratonia siliqua* pods as a cheap source of functional food components. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau*. 2008;104(1):25-9.
- ١٣. Youssef MKE, El-Manfaloty MM, Ali HM. Assessment of proximate chemical composition, nutritional status, fatty acid composition and phenolic compounds of carob (*Ceratonia siliqua* L.). *Food and Public Health*. 2013;3(6):304-8.
- ١٤. Spanò M, Bonde JP, Hjøllund HI, Kolstad HA, Cordelli E, Leter G, et al. Sperm chromatin damage impairs human fertility. *Fertility and sterility*. 2000;73(1):43-50.
- ١٥. Baxter A, Mittler R, Suzuki N. ROS as key players in plant stress signalling. *Journal of Experimental Botany*. 2014;65(5):1229-40.
- ١٦. Lavranos G, Balla M, Tzortzopoulou A, Syriou V, Angelopoulou R. Investigating ROS sources in male infertility: a common end for numerous pathways. *Reproductive Toxicology*. 2012;34(3):298-307.
- ١٧. Eskenazi B, Kidd S, Marks A, Slotter E, Block G, Wyrobek A. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Human Reproduction*. 2005;20(4):1006-12.
- ١٨. Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, Sahnoun Z, Ghazzi H, Hammami S, et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Archives of andrology*. 2003;49(2):83-94.
- ١٩. Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *Journal of andrology*. 2005;26(3):349-53.
- ٢٠. Verma A, Kanwar K. Effect of vitamin E on human sperm motility and lipid peroxidation in vitro. *Asian J Androl*. 1999;1(3):151-4.
- ٢١. Yenilmez E, Yildirmis S, Yulug E, Aydin S, Tekelioglu Y, Erdem E, et al. Ham's F-10 medium and Ham's F-10 medium plus vitamin E have protective effect against oxidative stress in human semen. *Urology*. 2006;67(2):384-7..
- ٢٢. Papagiannopoulos M, Wollseifen HR, Mellenthin A, Haber B, Galensa R. Identification and quantification of polyphenols in Carob Fruits (*Ceratonia siliqua* L.) and derived products by HPLC-UV-ESI/MS n. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2004;52(12):3784-91.

- ٢٣. Gohar A, Gedara S, Baraka H. New acylated flavonol glycoside from *Ceratonia siliqua* L. seeds. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2009;3(5):424-8.
- ٢٤. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008;117(17):2270-8.
- ٢٥. Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular diabetology*. 2011;10(1):1.
- ٢٦. Block G, Jensen CD, Dalvi TB, Norkus EP, Hudes M, Crawford PB, et al. Vitamin C treatment reduces elevated C-reactive protein. *Free Radical Biology and Medicine*. 2009;46(1):70-7.
- ٢٧. Shargorodsky M, Debby O, Matas Z, Zimlichman R. Effect of long-term treatment with antioxidants (vitamin C, vitamin E, coenzyme Q10 and selenium) on arterial compliance, humoral factors and inflammatory markers in patients with multiple cardiovascular risk factors. *Nutrition & metabolism*. 2010;7(1):1.
- ٢٨. Shishehbor MH, Brennan M-L, Aviles RJ, Fu X, Penn MS, Sprecher DL, et al. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation*. 2003;108(4):426-31.
- ٢٩. Mayer C, Adam M, Glashauser L, Dietrich K, Schwarzer J, Köhn F-M, et al. Sterile inflammation as a factor in human male infertility: Involvement of Toll like receptor 2, biglycan and peritubular cells. *Scientific Reports*. 2016;6
- ٣٠. Mokhtari M, Sharifi E, Sh A. The effects of hydro alcoholic extract of *Ceratonia siliqua* L. seeds on pituitary--testis hormones and spermatogenesis in rat. *Advances in Environmental Biology*. 2012:2778-84.
- ٣١. Makris DP, Kefalas P. Carob pods (*Ceratonia siliqua* L.) as a source of polyphenolic antioxidants. *Food Technology and Biotechnology*. 2004;42(2):105-8.
- ٣٢. Dakia PA, Wathelet B, Paquot M. Isolation and chemical evaluation of carob (*Ceratonia siliqua* L.) seed germ. *Food Chemistry*. 2007;102(4):1368-74.
- ٣٣. Lev E, Amar Z. Ethnopharmacological survey of traditional drugs sold in the Kingdom of Jordan. *Journal of Ethnopharmacology*. 2002;82(2):131-45.